



19 BUNDESREPUBLIK

DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENT- UND
MARKENAMT

12 Offenlegungsschrift

10 DE 199 48 437 A 1

51 Int. Cl.7:

C 07 D 487/04

C 07 D 471/04

A 61 K 31/415

A 61 K 31/505

21 Aktenzeichen: 199 48 437.6

22 Anmeldetag: 8. 10. 1999

43 Offenlegungstag: 7. 6. 2001

DE 199 48 437 A 1

71 Anmelder:

Grünenthal GmbH, 52078 Aachen, DE

72 Erfinder:

Gerlach, Matthias, Dr., 63636 Brachtal, DE; Maul,
Corinna, Dr., 52070 Aachen, DE

56 Entgegenhaltungen:

EP 00 68 378 B1

EP 02 66 890 A1

R.C.Varma, D.Kumar, Tetrahedron Letters 1999, 40,
7665-7669. Es wird daraufhingewiesen, daß die In-
ternetpublikation dieses Artikel in Tetrahedron
Aler ca. 4-6 Wochen vor dem Erscheinen des Heftes
war;

Y.Rival, G.Grassy, G.Michel, Chem. Pharm. Bull.
1992, 40, 1170-1176;

A.Gueiffier, S.Mavel M.Lhassani, A.Elhakmaoui, R.
Snoeck, G.Andres, O.Chavignon, J.-C. Teulase, M.
Witvrouw, J.Balzarini, E.De Clercq, J.-P.Chapat,
J.Med. Chem. 1998, 41, 5108-5112;

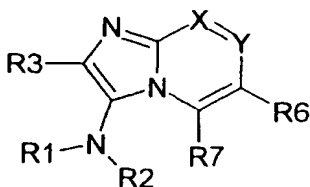
L.Almirante, A.Mugnaini, P.Rugarli, A.Gamba, E.
Zefelippo, N.Da Toma, W.Murmann, J. Med. 1969,
12
122-126;

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

Prüfungsantrag gem. § 44 PatG ist gestellt

54 Am Sechsring substituierte, bicyclische Imidazo-3-aminderivate

57 Bicyclische Imidazo-3-amine der allgemeinen Formel I,



I

in Form der Basen oder ihrer pharmazeutisch akzeptablen
Salze und Arzneimittel, enthaltend als Wirkstoff minde-
stens ein bicyclisches Imidazo-3-amin der allgemeinen
Formel I in Form der Base oder eines pharmazeutisch ak-
zeptablen Salzes.

DE 199 48 437 A 1

DE 199 48 437 A 1

Beschreibung

Die vorliegende Erfindung betrifft am Sechsring substituierte, bicyclische Imidazo-3-aminderivate und Arzneimittel enthaltend diese Verbindungen.

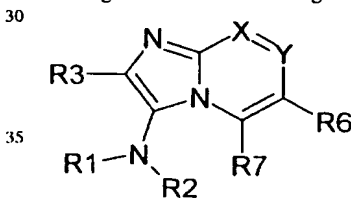
- 5 Für einzelnen Verbindungen aus der Klasse der Imidazo-3-amine sind interessante pharmakologische Eigenschaften bekannt. So werden bestimmte Imidazo[1,2-a]pyridine als den Blutdruck senkende Wirkstoffe (GB-B-1,135,893), als Anthelminthika und Antimykotika (J. Med. Chem. 1972, 15, 982-985) und als antisekretorische Wirkstoffe zur Behandlung von entzündlichen Erkrankungen (EP-A-0 068 378) beschrieben. Eine Wirkung einzelner Imidazopyridine gegen entzündliche Erkrankungen insbesondere des Magens beschreiben auch EP-A-0 266 890 und J. Med. Chem. 1987, 30, 2031-2046. Weitere, für einzelne Vertreter aus der Klasse der Imidazo-3-amine beschriebene pharmakologische Wirkungen sind antibakterielle Eigenschaften (Chem. Pharm. Bull. 1992, 40, 1170), antivirale Eigenschaften (J. Med. Chem. 1998, 41, 5108-5112) sowie die Wirkung als Benzodiazepin-Rezeptor Antagonist (J. Heterocyclic Chem. 1998, 35, 1205-1217).

- Angesichts dieser interessanten Wirkungen wurden in der Vergangenheit verschiedene Vertreter aus der Klasse der substituierten Imidazo-3-amine synthetisiert. Insbesondere wurde versucht, die Zahl der verfügbaren substituierten Imidazo-3-amine durch kombinatorische Syntheseverfahren zu vergrößern. So beschreiben C. Blackburn et al. in Tetrahedron Lett. 1998, 39, 5469-5472 eine Dreikomponenten-Festphasensynthese zur Herstellung von Imidazo-3-aminen und in Tetrahedron Lett. 1998, 39, 3635-3638 eine Dreikomponenten-Kondensation zur Parallelsynthese von Imidazo-3-aminen. Ähnlich der letztgenannten Reaktion ist die in von K. Groebke et al. in Synlett 1998, 661-663 publizierte Synthese. Eine Mehrkomponentenreaktion für die kombinatorische Synthese von Imidazo-3-aminen, mit der auch vereinzelte Imidazo-5-amine hergestellt wurden, beschreiben auch H. Bienayme und K. Bouzid in Angew. Chem. 1998, 110 (16), 2349-2352.

Die gemäß dem Stand der Technik mögliche Variationsbreite der Substituenten am Amino-Stickstoff und in der 2-Position des Imidazolrings war jedoch begrenzt.

- 25 Der vorliegenden Erfindung lag daher die Aufgabe zugrunde, weitere bicyclische Imidazo-3-amine, bei denen mindestens ein Substituent an der Aminogruppe und an den nicht zum Imidazolring gehörenden Atomen des Sechsrings sowie der Substituent in der 2-Position des Imidazolrings von Wasserstoff verschieden sind, und diese enthaltende Arzneimittel bereitzustellen.

Gegenstand der Erfindung sind daher bicyclische Imidazo-3-amine der allgemeinen Formel I,



40 worin

- X CR⁴ oder N und Y CR⁵ oder N bedeuten mit der Maßgabe, daß X und Y nicht gleichzeitig N bedeuten, R¹ (CH₂)_nCN mit n = 4, 5 oder 6, gegebenenfalls substituiertes Phenyl, C₄-C₈-Cycloalkyl, CH₂CH₂R (R = 4-Morpholino), 1,1,3,3-Tetramethylbutyl oder CH₂R^a, wobei R^a für Wasserstoff, OH, C₁-C₈-Alkyl (verzweigt oder unverzweigt), gegebenenfalls substituiertes Phenyl, CO(OR') (mit R' = unverzweigtes C₁-C₄-Alkyl oder verzweigtes C₁-C₅-Alkyl), PO(OR')₂ (mit R' = unverzweigtes C₁-C₄-Alkyl oder verzweigtes C₁-C₅-Alkyl) oder Si(R^xR^yR^z) (mit R^x, R^y, und R^z jeweils unabhängig voneinander C₁-C₄-Alkyl (verzweigt oder unverzweigt), C₄-C₈-Cycloalkyl oder Phenyl) steht, bedeutet, R² Wasserstoff, COR^b, wobei R^b für C₁-C₄-Alkyl (verzweigt oder unverzweigt) oder C₃-C₈-Cycloalkyl steht, CH₂CH₂CO(OR^c), wobei R^c für C₁-C₄-Alkyl (verzweigt oder unverzweigt), Adamantyl, gegebenenfalls substituiertes Phenyl, gegebenenfalls substituiertes 1-Naphtyl oder 2-Naphtyl oder jeweils gegebenenfalls substituiertes 2-Pyridyl, 3-Pyridyl, 4-Pyridyl, Thiazolyl oder Furoyl steht, CH₂Phenyl, CH₂CH₂R^d, wobei R^d für gegebenenfalls substituiertes Phenyl steht, oder CONHR^e, wobei R^e für C₁-C₈-Alkyl (verzweigt oder unverzweigt), C₃-C₂-Cycloalkyl oder gegebenenfalls substituiertes Phenyl steht, bedeutet, R³ C₁-C₈-Alkyl (verzweigt oder unverzweigt), C₃-C₈-Cycloalkyl, gegebenenfalls substituiertes Phenyl, gegebenenfalls substituiertes Naphtyl, gegebenenfalls substituiertes Pyrrol, gegebenenfalls substituiertes Pyridyl, gegebenenfalls substituiertes Furan, gegebenenfalls substituiertes Thiophen, gegebenenfalls substituiertes Anthracen, gegebenenfalls substituiertes Phenanthren oder gegebenenfalls substituiertes Chinolin bedeutet, R⁴, R⁵, R⁶ und R⁷ jeweils unabhängig voneinander C₁-C₄-Alkyl (verzweigt oder unverzweigt), NO₂, NH₂, OH, CF₃, Cl, F, Br, CN, COOR, wobei R für Wasserstoff, C₁-C₄-Alkyl (verzweigt oder unverzweigt) steht, OR", wobei R" für gegebenenfalls substituiertes Phenyl, gegebenenfalls substituiertes Benzyl, C₁-C₄-Alkyl (verzweigt oder unverzweigt) steht, oder R⁴ und R⁵, R⁵ und R⁶ oder R⁶ und R⁷ eine viergliedrige, gegebenenfalls Doppelbindungen enthaltende Kohlenstoffbrücke, in der gegebenenfalls einzelne C-Atome durch Heteroatome wie N, O oder S ersetzt sein können, bedeuten und alle darüber hinaus vorhandenen, nicht die Brücke bildenden Reste R⁴, R⁵, R⁶ und R⁷ Wasserstoff bedeuten, mit der Maßgabe, daß mindestens einer der im Molekül vorhandenen Reste R⁴, R⁵, R⁶ oder R⁷ nicht Wasserstoff ist und R³ nicht Methyl bedeutet, wenn R¹ Methyl, Ethyl, Propyl oder Butyl bedeutet, in Form der Basen oder von pharmazeutisch akzeptablen Salzen.
- 65

DE 199 48 437 A 1

Erfindungsgemäß bevorzugt sind dabei solche Verbindungen, bei denen R² Wasserstoff bedeutet, R¹ ausgewählt ist aus der Gruppe (CH₂)_nCN mit n = 4, 5 oder 6, Cyclohexyl, CH₂CO(OMethyl), 2,6-Dimethylphenyl, 1,1,3,3-Tetramethylbutyl oder n-Butyl und

R³ ausgewählt ist aus der Gruppe 2-Pyridyl, 3-Pyridyl, 2-Furanyl, 2-Pyrrolyl, Methyl, tert-Butyl, 3-Hydroxyphenyl, 3,4-Dimethoxyphenyl, 2,3-Dichlorphenyl, 2,4-Dichlorphenyl, 2-Methoxyphenyl, 2,3-Dimethoxyphenyl, 3-Bromphenyl, 4-Brom-2-fluorphenyl, 5-Brom-2-fluorphenyl, 3-Brom-4-fluorphenyl, 3-Chlorphenyl, 3,4-Dichlorphenyl, 3-Fluorphenyl, 3-Methylphenyl, 3-Phenoxyphenyl, 3-(4-Chlorphenoxy)phenyl, 2-Chlor-4-fluorphenyl, 2-Chlor-6-fluorphenyl, 2,4-Dimethylphenyl, 2,5-Dimethylphenyl, 2-Bromphenyl, 2-Fluorphenyl, 2-(Trifluormethyl)-phenyl.

Die Reste R⁴, R⁵, R⁶ und R⁷ sind erfindungsgemäß bevorzugt entweder ausgewählt aus der Gruppe Wasserstoff, NO₂, NH₂, OH, CF₃, Cl, F, Br, CN, Methyl oder OR" mit R" = Benzyl, wobei mindestens einer der Reste R⁴, R⁵, R⁶ und R⁷ von Wasserstoff verschieden sein muß, oder R⁶ und R⁷ bilden gemeinsam eine Brücke -CH=CH-CH=CH- und die Reste R⁴ und R⁵, soweit vorhanden, bedeuten Wasserstoff.

Besonders bevorzugt sind erfindungsgemäß am Sechsring substituierte, bicyclische Imidazo-3-aminderivate ausgewählt aus der Gruppe

7-Chlor-2-furan-2-yl-N³-(6-isocyanoheptyl)-imidazo[1,2-α]pyrimidin-3,5-diamin, (5,7-Dimethyl-2-pyridin-2-yl-imidazo[1,2-α]pyrimidin-3-yl)-(6-isocyano-hexyl)-amin, 7-Chlor-N³-(1,1,3,3-tetramethylbutyl)-2-thiophen-2-yl-imidazo[1,2-α]pyrimidin-3,5-diamin, [6-Brom-2-(2-methoxyphenyl)-imidazo[1,2-α]pyridin-3-yl]-(1,1,3,3-tetramethylbutyl)-amin, N-[4-(8-Benzyloxy-3-cyclohexylamino-imidazo[1,2-α]pyridin-2-yl)-phenyl]-acetamid, 3-(8-Benzyloxy-3-butylamino-imidazo[1,2-α]pyridin-2-yl)-phenol, [8-Benzyloxy-2-(3,5-dimethoxyphenyl)-imidazo[1,2-α]pyridin-3-ylamino]-essigsäuremethylester, [8-Benzyloxy-2-(3,5-dimethoxyphenyl)-imidazo[1,2-α]pyridin-3-yl]-cyclohexylamin, Cyclohexyl-[6,8-dibrom-2-(2-methoxyphenyl)-5-methyl-imidazo[1,2-α]pyridin-3-yl]-amin, 3-[3-(2,6-Dimethylphenylamino)-6-nitro-imidazo[1,2-α]pyridin-2-yl]-phenol, [6-Brom-2-(2-methoxyphenyl)-imidazo[1,2-α]pyridin-3-yl]-(1,1,3,3-tetramethylbutyl)-amin, [6,8-Dibrom-2-(2,3-dimethoxyphenyl)-5-methyl-imidazo[1,2-α]pyridin-3-yl]-(1,1,3,3-tetramethylbutyl)-amin oder Cyclohexyl-(2-phenyl-imidazo[1,2-α]chinolin-1-yl)-amin.

Soweit die erfindungsgemäßen am Sechsring substituierten, bicyclischen Imidazo-3-aminderivate optisch aktive Kohlenstoffatome enthalten, sind auch die Enantiomeren dieser Verbindungen und deren Mischungen Gegenstand der vorliegenden Erfindung.

Gegenstand der Erfindung sind außerdem Arzneimittel enthaltend als Wirkstoff mindestens ein bicyclisches Imidazo-3-amin der allgemeinen Formel I, in der R¹ bis R⁷, X und Y die oben angegebene Bedeutung haben, in Form der Base oder eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes, vorzugsweise der Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Methansulfonsäure, Ameisensäure, Essigsäure, Oxalsäure, Bernsteinsäure, Weinsäure, Mandelsäure, Furmarsäure, Milchsäure, Zitronensäure, Glutaminsäure und/oder Asparaginsäure oder insbesondere der Salzsäure.

Überraschenderweise wurde dabei gefunden, daß die erfindungsgemäßen Verbindungen nicht nur potentielle Wirkstoffe für die im Stand der Technik genannten Indikationen sind, sondern auch analgetische Wirkung zeigen.

Besonders bevorzugt enthalten die erfindungsgemäßen Arzneimittel als Wirkstoff mindestens ein bicyclisches Imidazo-3-amin ausgewählt aus der Gruppe

7-Chlor-2-furan-2-yl-N³-(6-isocyanoheptyl)-imidazo[1,2-α]pyrimidin-3,5-diamin, (5,7-Dimethyl-2-pyridin-2-yl-imidazo[1,2-α]pyrimidin-3-yl)-(6-isocyano-hexyl)-amin, 7-Chlor-N³-(1,1,3,3-tetramethylbutyl)-2-thiophen-2-yl-imidazo[1,2-α]pyrimidin-3,5-diamin, [6-Brom-2-(2-methoxyphenyl)-imidazo[1,2-α]pyridin-3-yl]-(1,1,3,3-tetramethylbutyl)-amin, N-[4-(8-Benzyloxy-3-cyclohexylamino-imidazo[1,2-α]pyridin-2-yl)-phenyl]-acetamid, 3-(8-Benzyloxy-3-butylamino-imidazo[1,2-α]pyridin-2-yl)-phenol, [8-Benzyloxy-2-(3,5-dimethoxyphenyl)-imidazo[1,2-α]pyridin-3-ylamino]-essigsäuremethylester, [8-Benzyloxy-2-(3,5-dimethoxyphenyl)-imidazo[1,2-α]pyridin-3-yl]-cyclohexylamin, Cyclohexyl-[6,8-dibrom-2-(2-methoxyphenyl)-5-methyl-imidazo[1,2-α]pyridin-3-yl]-amin, 3-[3-(2,6-Dimethylphenylamino)-6-nitro-imidazo[1,2-α]pyridin-2-yl]-phenol, [6-Brom-2-(2-methoxyphenyl)-imidazo[1,2-α]pyridin-3-yl]-(1,1,3,3-tetramethylbutyl)-amin, [6,8-Dibrom-2-(2,3-dimethoxyphenyl)-5-methyl-imidazo[1,2-α]pyridin-3-yl]-(1,1,3,3-tetramethyl-butyl)-amin oder Cyclohexyl-(2-phenyl-imidazo[1,2-α]chinolin-1-yl)-amin, oder der pharmazeutisch akzeptablen Salze dieser Verbindungen.

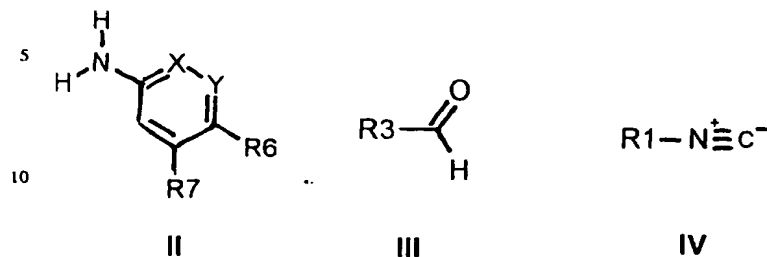
Zur Herstellung entsprechender Arzneimittel werden neben mindestens einem erfindungsgemäßen Wirkstoff Trägermaterialien, Füllstoffe, Lösungsmittel, Verdünnungsmittel, Farbstoffe und/oder Bindemittel eingesetzt. Die Auswahl der Hilfsstoffe sowie die einzusetzenden Mengen derselben hängt davon ab, ob das Arzneimittel oral, intravenös, intraperitoneal, intradermal, intramuskulär, intranasal, buccal oder örtlich appliziert werden soll. Für orale Applikation eignen sich Zubereitungen in Form von Tabletten, Dragees, Kapseln, Granulaten, Tropfen, Säften und Sirupen, für die parenterale, topische und inhalative Applikation Lösungen, Suspensionen, leicht rekonstituierbare Trockenzubereitungen sowie Sprays. Erfindungsgemäße Wirkstoffe in einem Depot, in gelöster Form oder in einem Pflaster, gegebenenfalls unter Zusatz von die Hautpenetration fördernden Mittel, sind geeignete perkutane Applikationszubereitungen. Oral oder perkutan anwendbare Zubereitungsformen können die erfindungsgemäßen Wirkstoffe verzögert freisetzen.

Die an den Patienten zu Verabreichende Wirkstoffmenge variiert in Abhängigkeit vom Gewicht des Patienten, von der Applikationsart, der Indikation und dem Schweregrad der Erkrankung.

Die Synthese der erfindungsgemäßen Verbindungen erfolgt in der Weise, daß man Amidine mit der allgemeinen Formel II, insbesondere 2-Aminopyridin- und 2-Aminopyrimidinderivate, die von Firmen wie beispielsweise Acros, Avocado, Aldrich, Fluka, Lancaster, Maybridge, Merck, Sigma oder TCI-Jp kommerziell angeboten werden, mit verschiedensten Ketonen oder vorzugsweise Aldehyden III und Isonitrilen IV in Gegenwart von 20%-iger Perchlorsäure gemäß

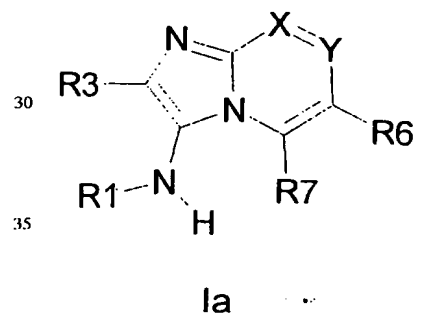
DE 199 48 437 A 1

einer Dreikomponentenreaktion umgesetzt. R^1 bis R^7 , X und Y haben dabei die oben für Verbindungen der Formel I angegebene Bedeutung.



15 Für einen problemlosen Ablauf der Reaktion ist es dabei wesentlich, daß die Ausgangsverbindungen nacheinander in der Reihenfolge Amidin II, Keton oder Aldehyd III und Isonitril IV zugegeben werden. Vorzugsweise werden die Reaktionen in Dichlormethan bei einer Temperatur von vorzugsweise 0°C bis 40°C, insbesondere bei einer Temperatur von 10°C bis 20°C durchgeführt.

20 Zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen, in denen R^2 nicht Wasserstoff bedeutet, werden die in der zuvor beschriebenen Reaktion entstehenden Verbindungen Ia, die vorzugsweise zunächst in THF gelöst wurden, je nach gewünschtem Endprodukt mit einer Verbindung $R^2\text{Hal}$, wobei Hal für Brom, Iod oder insbesondere Chlor steht, beispielsweise einem gegebenenfalls substituierten Alkyl-, Aryl- oder Säurechlorid, oder einem gegebenenfalls substituierten Isocyanat $R^*\text{NCO}$ in Gegenwart eines Morpholin-Harzes (z. B. Polystyrol-Morpholin der Firma Argonaut) in Dichlormethan innerhalb von 12 bis 24 Stunden bei Temperaturen zwischen 10°C und 40°C gemäß dem folgenden Reaktionsschema umgesetzt:

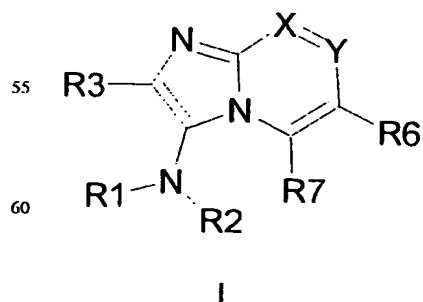


40

45

50

1.) $R^2\text{Hal}$ oder $R^*\text{NCO}$
 polymergebundenen Morpholin; DCM, T = 10-40°C, 12-24h
 2.) polymergebundenen Tris(2-aminoethyl)amin



65 Die überschüssigen Reagentien werden anschließend durch Filtration über eine Schicht mit polymergebundenem Tris(2-aminoethyl)amin (Hersteller: Novabiochem) oder 3-(3-Mercaptophenyl)propanamidomethylpolystyrol aus dem Reaktionsgemisch entfernt und das Filtrat vorzugsweise in einer Vakuumzentrifuge aufkonzentriert. Das gesamte Verfahren läßt sich ohne weiteres auch in einer automatisierten Syntheseanlage durchführen.

DE 199 48 437 A 1

Die Verbindungen der Formel I lassen sich mit physiologisch verträglichen Säuren, vorzugsweise Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Methansulfonsäure, Ameisensäure, Essigsäure, Oxalsäure, Bernsteinsäure, Weinsäure, Mandelsäure, Fumarsäure, Milchsäure, Zitronensäure, Glutaminsäure und/oder Asparaginsäure und insbesondere Salzsäure, in der an sich bekannten Weise in ihre Salze überführen. Vorzugsweise wird die Salzbildung in einem Lösungsmittel, insbesondere Diethylether, Diisopropylether, Essigsäurealkylester, Aceton oder 2-Butanon oder einem Gemisch dieser Lösungsmittel durchgeführt. Zur Herstellung der Hydrochloride eignet sich alternativ auch Trimethylsilan in wässriger Lösung. 5

Beispiele

Die folgenden Beispiele sollen die Erfindung erläutern, ohne sie darauf zu beschränken. 10

Die Synthese der erfolgte auf einer automatischen Anlage der Firma Zymark nach folgender allgemeiner Synthesevorschrift:

Ein Rundbodenröhrchen aus Glas (Durchmesser 16 mm, Länge 125 mm) mit Gewinde wurde manuell mit einem Rührer versehen und auf der Capper-Station mit einem Schraubdeckel mit Septum verschlossen. Das Röhrchen wurde von Roboter 1 in den auf 15°C temperierten Reaktorblock gestellt. Roboter 2 pipettierte nacheinander folgende Reagenzien hinzu: 15

- 1) 1 ml einer 0,1 M Amidin-Lösung + 20% HClO₄ in Dichlormethan
- 2) 0,5 ml einer 0,3 M Aldehyd-Lösung in Dichlormethan
- 3) 0,575 ml einer 0,2 M Isonitril-Lösung in Dichlormethan 20

Das Reaktionsgemisch wurde bei 15°C in einem der Rührblöcke 660 min lang gerührt. Danach wurde die Reaktionslösung an der Filtrations-Station abfiltriert. Das Röhrchen wurde dabei zweimal mit je 1 ml Dichlormethan und 200 µl Wasser gespült. 25

Das Rack mit den Röhrchen wurde anschließend manuell auf die Aufarbeitungsanlage gestellt. Dort wurde das Reaktionsgemisch auf einem Vortexer mit 3 ml einer 10%igen NaCl-Lösung und 1,5 ml Dichlormethan versetzt. Im Spin-Reaktor wurde zehn Minuten lang gründlich gemischt und durch die langsame Abnahme der Drehbewegung eine deutliche Phasengrenze ausgebildet. Diese Phasengrenze wurde optisch detektiert und die organische Phase abpipettiert. Im nächsten Schritt wurde das Reaktionsgemisch erneut mit 1,5 ml Dichlormethan versetzt. Die Lösung wurde geschüttelt, zentrifugiert und die organische Phase abpipettiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über 2,4 g MgSO₄ (granuliert) getrocknet. Das Lösungsmittel wurde in einer Vakuumzentrifuge entfernt. 30

Die eingesetzten Chemikalien und Lösungsmittel wurden kommerziell erworben. Jede Substanz wurde mit ESI-MS und/oder NMR analysiert. 35

Beispiel 1

7-Chlor-2-furan-2-yl-N³-(6-isocyano-hexyl)-imidazo[1,2-α]pyrimidin-3,5-diamin (1)

Verbindung 1 wurde gemäß der allgemeinen Synthesevorschrift aus 1.0 ml 2,6-Diamino-4-chlorpyrimidin-Lösung (0.1 M, DCM), 0.575 ml 1,6-Diisocyanhexan-Lösung (0.2 M, DCM), 0.500 ml Furfural-Lösung (0.3 M, DCM) und 10 µl Trifluoressigsäure (w = 20%) dargestellt. 40

Berechnete Masse 360,85; gefundene Masse M - H = 359,2 (ESI-MS)

Beispiel 2

(5,7-Dimethyl-2-pyridin-2-yl-imidazo[1,2-α]pyrimidin-3-yl)-(6-isocyano-hexyl)-amin (2)

Verbindung 2 wurde gemäß der allgemeinen Synthesevorschrift aus 1.0 ml 2-Amino-4,6-dimethylpyrimidin-Lösung (0.1 M, DCM), 0.575 ml 1,6-Diisocyanhexan-Lösung (0.2 M, DCM), 0.500 ml Pyridin-2-carbaldehyd-Lösung (0.3 M, DCM) und 10 µl Trifluoressigsäure (w = 20%) dargestellt. 50

Berechnete Masse 360,85; gefundene Masse M - H = 359,2 (ESI-MS)

Beispiel 3

(2-Cyclohexyl-5-methyl-imidazo[1,2-α]pyridin-3-yl)-(1,1,3,3-tetramethylbutyl)-amin (3)

Verbindung 3 wurde gemäß der allgemeinen Synthesevorschrift aus 1.0 ml 2-Amino-6-methylpyridin-Lösung (0.1 M, DCM), 0.575 ml 1,1,3,3-Tetramethylbutylisocyanid-Lösung (0.2 M, DCM), 0.500 ml Cyclohexancarbaldehyd-Lösung (0.3 M, DCM) und 10 µl Trifluoressigsäure (w = 20%) dargestellt. Berechnete Masse 341,54; gefundene Masse M + H = 342,4 (ESI-MS) 55

Beispiel 4

7-Chlor-N³-(1,1,3,3-tetramethylbutyl)-2-thiophen-2-yl-imidazo[1,2-α]pyrimidin-3,5-diamin (4)

Verbindung 4 wurde gemäß der allgemeinen Synthesevorschrift aus 1.0 ml 2,6-Diamino-4-chlorpyrimidin-Lösung (0.1 M, DCM), 0.575 ml 1,1,3,3-Tetramethylbutylisocyanid-Lösung (0.2 M, DCM), 0.500 ml Thiophen-2-carbaldehyd- 60

DE 199 48 437 A 1

Lösung (0.3 M, DCM) und 10 µl Trifluoressigsäure (w = 20%) dargestellt.
Berechnete Masse 377,94; gefundene Masse M + H = 378,3 (ESI-MS)

Beispiel 5

[6-Brom-2-(2-methoxyphenyl)-imidazo[1,2-α]pyridin-3-yl]-(1,1,3,3-tetramethylbutyl)-amin (5)

Verbindung 5 wurde gemäß der allgemeinen Synthesevorschrift aus 1.0 ml 2-Amino-5-brompyridin-Lösung (0.1 M, DCM), 0.575 ml 1,1,3,3-Tetramethylbutylisocyanid-Lösung (0.2 M, DCM), 0.500 ml 2-Methoxy-benzaldehyd-Lösung (0.3 M, DCM) und 10 µl Trifluoressigsäure (w = 20%) dargestellt.
Berechnete Masse 430,39; gefundene Masse M + H₂O = 447,3 (ESI-MS)

Beispiel 6

[6,8-Dibrom-2-(2,3-dimethoxyphenyl)-5-methyl-imidazo[1,2-α]pyridin-3-yl]-(1,1,3,3-tetramethylbutyl)-amin (6)

Verbindung 6 wurde gemäß der allgemeinen Synthesevorschrift aus 1.0 ml 2-Amino-3,5-dibrom-6-methylpyridin-Lösung (0.1 M, DCM), 0.575 ml 1,1,3,3-Tetramethylbutylisocyanid-Lösung (0.2 M, DCM), 0.500 ml 2,3-Dimethoxy-benzaldehyd-Lösung (0.3 M, DCM) und 10 µl Trifluoressigsäure (w = 20%) dargestellt.
Berechnete Masse 553,34; gefundene Masse M + H₂O = 572,1 (ESI-MS)

Beispiel 7

N-[4-(8-Benzyloxy-3-cyclohexylamino-imidazo[1,2-α]pyridin-2-yl)-phenyl]-acetamid (7)

Verbindung 7 wurde gemäß der allgemeinen Synthesevorschrift aus 1.0 ml 2-Amino-3-benzyloxy-pyridin-Lösung (0.1 M, DCM), 0.575 ml Cyclohexyl-isocyanid-Lösung (0.2 M, DCM), 0.500 ml 4-Acetamidobenzaldehyd-Lösung (0.3 M, DCM) und 10 µl Trifluoressigsäure (w = 20%) dargestellt.
Berechnete Masse 454,58; gefundene Masse M + H = 455,4 (ESI-MS)

Beispiel 8

3-(8-Benzyloxy-3-butylamino-imidazo[1,2-α]pyridin-2-yl)-phenol (8)

Verbindung 8 wurde gemäß der allgemeinen Synthesevorschrift aus 1.0 ml 2-Amino-3-benzyloxy-pyridin-Lösung (0.1 M, DCM), 0.575 ml n-Butylisocyanid-Lösung (0.2 M, DCM), 0.500 ml 3-Hydroxybenzaldehyd-Lösung (0.3 M, DCM) und 10 µl Trifluoressigsäure (w = 20%) dargestellt.
Berechnete Masse 387,49; gefundene Masse M + H = 388,4 (ESI-MS)

Beispiel 9

[8-Benzyloxy-2-(3,5-dimethoxyphenyl)-imidazo[1,2-α]pyridin-3-ylamino]-essigsäuremethylester (9)

Verbindung 9 wurde gemäß der allgemeinen Synthesevorschrift aus 1.0 ml 2-Amino-3-benzyloxy-pyridin-Lösung (0.1 M, DCM), 0.575 ml Isocyanocessigsäuremethylester-Lösung (0.2 M, DCM), 0.500 ml 3,5-Dimethoxybenzaldehyd-Lösung (0.3 M, DCM) und 10 µl Trifluoressigsäure (w = 20%) dargestellt. Berechnete Masse 447,50; gefundene Masse M + H = 448,3 (ESI-MS)

Beispiel 10

[8-Benzyloxy-2-(3,5-dimethoxyphenyl)-imidazo[1,2-α]pyridin-3-yl]-cyclohexyl-amin (10)

Verbindung 10 wurde gemäß der allgemeinen Synthesevorschrift aus 1.0 ml 2-Amino-3-benzyloxy-pyridin-Lösung (0.1 M, DCM), 0.575 ml Cyclohexylisocyanid-Lösung (0.2 M, DCM), 0.500 ml 3,5-Dimethoxy-benzaldehyd-Lösung (0.3 M, DCM) und 10 µl Trifluoressigsäure (w = 20%) dargestellt.
Berechnete Masse 457,58; gefundene Masse M + H = 458,5 (ESI-MS)

Beispiel 11

Cyclohexyl-[6,8-dibrom-2-(2-methoxyphenyl)-5-methyl-imidazo[1,2-α]pyridin-3-yl]-amin (11)

Verbindung 11 wurde gemäß der allgemeinen Synthesevorschrift aus 1.0 ml 2-Amino-3,5-dibrom-6-methylpyridin-Lösung (0.1 M, DCM), 0.575 ml Cyclohexylisocyanid-Lösung (0.2 M, DCM), 0.500 ml 2-Methoxybenzaldehyd-Lösung (0.3 M, DCM) und 10 µl Trifluoressigsäure (w = 20%) dargestellt.
Berechnete Masse 457,58; gefundene Masse M + H = 458,5 (ESI-MS)

DE 199 48 437 A 1

Beispiel 12

3-[3-(2,6-Dimethylphenylamino)-6-nitro-imidazo[1,2- α]pyridin-2-yl]-phenol (12)

Verbindung 12 wurde gemäß der allgemeinen Synthesevorschrift aus 1.0 ml 2-Amino-5-nitropyridin-Lösung (0.1 M, DCM), 0.575 ml 2,6-Dimethylphenylisocyanid-Lösung (0.2 M, DCM), 0.500 ml 3-Hydroxybenzaldehyd-Lösung (0.3 M, DCM) und 10 μ l Trifluoressigsäure (w = 20%) dargestellt.

Berechnete Masse 376,42; gefundene Masse M + H = 375,3 (ESI-MS)

Beispiel 13

[6-Brom-2-(2-methoxyphenyl)-imidazo[1,2- α]pyridin-3-yl]-(1,1,3,3-tetramethylbutyl)-amin (13)

Verbindung 13 wurde gemäß der allgemeinen Synthesevorschrift aus 1.0 ml 2-Amino-5-brompyridin-Lösung (0.1 M, DCM), 0.575 ml 1,1,3,3-Tetramethylbutylisocyanid-Lösung (0.2 M, DCM), 0.500 ml 2-Methoxybenzaldehyd-Lösung (0.3 M, DCM) und 10 μ l Trifluoressigsäure (w = 20%) dargestellt.

Berechnete Masse 430,39; gefundene Masse M + H₂O = 447,3 (ESI-MS)

Beispiel 14

[6,8-Dibrom-2-(2,3-dimethoxyphenyl)-5-methyl-imidazo[1,2- α]pyridin-3-yl]-(1,1,3,3-tetramethylbutyl)-amin (14)

Verbindung 14 wurde gemäß der allgemeinen Synthesevorschrift aus 1.0 ml 2-Amino-3,5-dibrom-6-methylpyridin-Lösung (0.1 M, DCM), 0.575 ml 1,1,3,3-Tetramethylbutylisocyanid-Lösung (0.2 M, DCM), 0.500 ml 2,3-Dimethoxybenzaldehyd-Lösung (0.3 M, DCM) und 10 μ l Trifluoressigsäure (w = 20%) dargestellt.

Berechnete Masse 553,34; gefundene Masse M + H₂O = 572,1 (ESI-MS)

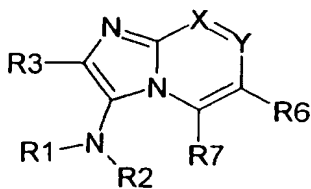
Beispiel 15

Cyclohexyl-(2-phenyl-imidazo[1,2- α]chinolin-1-yl)-amin (15)

Verbindung 15 wurde gemäß der allgemeinen Synthesevorschrift aus 1.0 ml 2-Aminochinolin-Lösung (0.1 M, DCM), 0.575 ml Cyclohexylisocyanid-Lösung (0.2 M, DCM), 0.500 ml Benzaldehyd-Lösung (0.3 M, DCM) und 10 μ l Trifluoressigsäure (w = 20%) dargestellt. Berechnete Masse 341,46; gefundene Masse M + H = 342,3 (ESI-MS)

Patentansprüche

1. Bicyclische Imidazo-3-amine der allgemeinen Formel I,



I

worin

X CR⁴ oder N und Y CR⁵ oder N bedeuten mit der Maßgabe, daß X und Y nicht gleichzeitig N bedeuten, R¹ (CH₂)_nCN mit n = 4, 5 oder 6, gegebenenfalls substituiertes Phenyl, C₄-C₈-Cycloalkyl, CH₂CH₂R (R = 4-Morpholino), 1,1,3,3-Tetramethylbutyl oder CH₂R^a, wobei R^a für Wasserstoff, OH, C₁-C₈-Alkyl (verzweigt oder unverzweigt), gegebenenfalls substituiertes Phenyl, CO(OR') (mit R' = unverzweigtes C₁-C₄-Alkyl oder verzweigtes C₁-C₅-Alkyl), PO(OR')₂ (mit R' = unverzweigtes C₁-C₄-Alkyl oder verzweigtes C₁-C₅-Alkyl) oder Si(R^aR^bR^c) (mit R^a, R^b, und R^c jeweils unabhängig voneinander C₁-C₄-Alkyl (verzweigt oder unverzweigt), C₄-C₈-Cycloalkyl oder Phenyl) steht, bedeutet,

R² Wasserstoff, COR^b, wobei R^b für C₁-C₄-Alkyl (verzweigt oder unverzweigt) oder C₃-C₈-Cycloalkyl steht, CH₂CH₂CO(OR^c), wobei R^c für C₁-C₄-Alkyl (verzweigt oder unverzweigt), Adamantyl, gegebenenfalls substituiertes Phenyl,

gegebenenfalls substituiertes 1-Naphtyl oder 2-Naphtyl oder jeweils gegebenenfalls substituiertes 2-Pyridyl, 3-Pyridyl, 4-Pyridyl, Thiazolyl oder Furoyl steht, CH₂Phenyl, CH₂CH₂R^d, wobei R^d für gegebenenfalls substituiertes Phenyl steht, oder CONHR^e, wobei R^e für C₁-C₈-Alkyl (verzweigt oder unverzweigt), C₃-C₈-Cycloalkyl oder gegebenenfalls substituiertes Phenyl steht, bedeutet

R³ C₁-C₈-Alkyl (verzweigt oder unverzweigt), C₃-C₈-Cycloalkyl, gegebenenfalls substituiertes Phenyl,

gegebenenfalls substituiertes Naphtyl,

gegebenenfalls substituiertes Pyrrol,

gegebenenfalls substituiertes Pyridyl,

DE 199 48 437 A 1

- gegebenenfalls substituiertes Furan,
 gegebenenfalls substituiertes Thiophen,
 gegebenenfalls substituiertes Anthracen,
 gegebenenfalls substituiertes Phenanthren oder
 gegebenenfalls substituiertes Chinolin bedeutet,
 5 R^4 , R^5 , R^6 und R^7 jeweils unabhängig voneinander C_1 - C_4 -Alkyl (verzweigt oder unverzweigt), NO_2 , NH_2 , OH , CF_3 , Cl , F , Br , CN , $COOR$, wobei R für Wasserstoff, C_1 - C_4 -Alkyl (verzweigt oder unverzweigt steht, OR ", wobei R " für gegebenenfalls substituiertes Phenyl, gegebenenfalls substituiertes Benzyl, C_1 - C_4 -Alkyl (verzweigt oder unverzweigt) steht, oder
 10 R^4 und R^5 , R^5 und R^6 oder R^6 und R^7 eine viergliedrige, gegebenenfalls Doppelbindungen enthaltende Kohlenstoffbrücke, in der gegebenenfalls einzelne C-Atome durch Heteroatome wie N, O oder S ersetzt sein können, bedeuten und alle darüber hinaus vorhandenen, nicht die Brücke bildenden Reste R^4 , R^5 , R^6 und R^7 Wasserstoff bedeuten mit der Maßgabe, daß mindestens einer der im Molekül vorhandenen Reste R^4 , R^5 , R^6 oder R^7 nicht Wasserstoff ist und R^3 nicht Methyl bedeutet, wenn R^1 Methyl, Ethyl, Propyl oder Butyl bedeutet, in Form der Basen oder von pharmazeutisch akzeptablen Salzen.
 15 2. Bicyclische Imidazo-3-amine nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß R^2 Wasserstoff bedeutet, R^1 ausgewählt ist aus der Gruppe $(CH_2)_nCN$ mit $n = 4, 5$ oder 6 , Cyclohexyl, $CH_2CO(OMethyl)$, 2, 6-Dimethylphenyl, 1,1,3,3-Tetramethylbutyl oder n-Butyl und R^3 ausgewählt ist aus der Gruppe 2-Pyridyl, 3-Pyridyl, 2-Furanyl, 2-Pyrrolyl, Methyl, tert-Butyl, 3-Hydroxyphenyl, 3,4-Dimethoxyphenyl, 2,3-Dichlorphenyl, 2,4-Dichlorphenyl, 2-Methoxyphenyl, 2,3-Dimethoxyphenyl, 3-Bromphenyl, 4-Brom-2-fluorphenyl, 5-Brom-2-fluorphenyl, 3-Brom-4-fluorphenyl, 3-Chlorphenyl, 3,4-Dichlorphenyl, 3-Fluorphenyl, 3-Methylphenyl, 3-Phenoxyphenyl, 3-(4-Chlorphenoxy)phenyl, 2-Chlor-4-fluorphenyl, 2-Chlor-6-fluorphenyl, 2,4-Dimethylphenyl, 2,5-Dimethylphenyl, 2-Bromphenyl, 2-Fluorphenyl, 2-(Trifluormethyl)-phenyl
 20 3. Bicyclische Imidazo-3-amine gemäß Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Reste R^4 , R^5 , R^6 und R^7 ausgewählt sind aus der Gruppe Wasserstoff, NO_2 , NH_2 , OH , CF_3 , Cl , F , Br , CN , Methyl oder OR " mit R = Benzyl oder R^6 und R^7 gemeinsam eine Brücke $-CH=CH-CH=CH-$ bilden und die Reste R^4 und R^5 , soweit vorhanden, Wasserstoff bedeuten.
 4. Bicyclische Imidazo-3-amine gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3 dadurch gekennzeichnet, daß es sich um
 7-Chlor-2-furan-2-yl- N^3 -(6-isocyanoheptyl)-imidazo[1,2- α]pyrimidin-3,5-diamin,
 30 (5,7-Dimethyl-2-pyridin-2-yl-imidazo[1,2- α]pyrimidin-3-yl)-(6-isocyanoheptyl)-amin,
 7-Chlor- N^3 -(1,1,3,3-tetramethylbutyl)-2-thiophen-2-yl-imidazo[1,2- α]pyrimidin-3,5-diamin,
 [6-Brom-2-(2-methoxyphenyl)-imidazo[1,2- α]pyridin-3-yl]-(1,1,3,3-tetramethylbutyl)-amin,
 N-[4-(8-Benzoyloxy-3-cyclohexylamino-imidazo[1,2- α]pyridin-2-yl)-phenyl]-acetamid,
 3-(8-Benzoyloxy-3-butylamino-imidazo[1,2- α]pyridin-2-yl)-phenol,
 35 [8-Benzoyloxy-2-(3,5-dimethoxyphenyl)-imidazo[1,2- α]pyridin-3-ylamino]-essigsäuremethylester,
 [8-Benzoyloxy-2-(3,5-dimethoxyphenyl)-imidazo[1,2- α]pyridin-3-yl]-cyclohexyl-amin,
 Cyclohexyl-[6,8-dibrom-2-(2-methoxyphenyl)-5-methyl-imidazo[1,2- α]pyridin-3-yl]-amin,
 3-[3-(2,6-Dimethylphenylamino)-6-nitro-imidazo[1,2- α]pyridin-2-yl]-phenol,
 [6-Brom-2-(2-methoxyphenyl)-imidazo[1,2- α]pyridin-3-yl]-(1,1,3,3-tetramethylbutyl)-amin,
 40 [6,8-Dibrom-2-(2,3-dimethoxyphenyl)-5-methylimidazo[1,2- α]pyridin-3-yl]-(1,1,3,3-tetramethylbutyl)-amin oder Cyclohexyl-(2-phenyl-imidazo[1,2- α]chinolin-1-yl)-amin handelt.
 5. Arzneimittel enthaltend als Wirkstoff mindestens ein bicyclisches Imidazo-3-amin der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in der R^1 bis R^7 , X und Y die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben, in Form der freien Base oder eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes.
 45 6. Arzneimittel gemäß Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß es als Wirkstoff mindestens ein bicyclisches Imidazo-3-amin ausgewählt aus der Gruppe
 7-Chlor-2-furan-2-yl- N^3 -(6-isocyanoheptyl)-imidazo[1,2- α]pyrimidin-3,5-diamin,
 (5,7-Dimethyl-2-pyridin-2-yl-imidazo[1,2- α]pyrimidin-3-yl)-(6-isocyanoheptyl)-amin,
 7-Chlor- N^3 -(1,1,3,3-tetramethylbutyl)-2-thiophen-2-yl-imidazo[1,2- α]pyrimidin-3,5-diamin,
 50 [6-Brom-2-(2-methoxyphenyl)-imidazo[1,2- α]pyridin-3-yl]-(1,1,3,3-tetramethylbutyl)-amin,
 N-[4-(8-Benzoyloxy-3-cyclohexylamino-imidazo[1,2- α]pyridin-2-yl)-phenyl]-acetamid,
 3-(8-Benzoyloxy-3-butylamino-imidazo[1,2- α]pyridin-2-yl)-phenol,
 [8-Benzoyloxy-2-(3,5-dimethoxyphenyl)-imidazo[1,2- α]pyridin-3-ylamino]-essigsäuremethylester,
 [8-Benzoyloxy-2-(3,5-dimethoxyphenyl)-imidazo[1,2- α]pyridin-3-yl]-cyclohexyl-amin,
 55 Cyclohexyl-[6,8-dibrom-2-(2-methoxyphenyl)-5-methyl-imidazo[1,2- α]pyridin-3-yl]-amin,
 3-[3-(2,6-Dimethylphenylamino)-6-nitro-imidazo[1,2- α]pyridin-2-yl]-phenol,
 [6-Brom-2-(2-methoxyphenyl)-imidazo[1,2- α]pyridin-3-yl]-(1,1,3,3-tetramethylbutyl)-amin,
 [6,8-Dibrom-2-(2,3-dimethoxyphenyl)-5-methyl-imidazo[1,2- α]pyridin-3-yl]-(1,3,3-tetramethylbutyl)-amin oder Cyclohexyl-(2-phenyl-imidazo[1,2- α]chinolin-1-yl)-amin
 60 oder der pharmazeutisch akzeptablen Salze dieser Verbindungen enthält.